养心生脉颗粒对气虚血瘀型缺血性心力衰竭患者心功能及血清 S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物、核因子 -κB、晚期糖基化终末产物受体、高迁移率族蛋白 1 的影响

逄国娟，张　鑫，翟红立*
（康复大学青岛医院、青岛市市立医院心内科，山东青岛 266034）

摘要：目的 探讨养心生脉颗粒治疗气虚血瘀型缺血性心力衰竭（ischemic heart failure，IHF）的临床效果，及对心功能、血清 S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物（serum S100 calcium-binding protein A8/A9 complex，S100A8/A9）、核因子（nuclear factor，NF）-κB、晚期糖基化终末产物受体（receptor of advanced glycation endproducts，RAGE）及高迁移率族蛋白（high-mobility group protein，HMG）B1 水平的影响。**方法** 选择我院心内科自 2017 年 3 月至 2019 年 3 月收治的 102 例 IHF 患者作为研究对象，分为对照组（常规西医治疗）及观察组（常规西医治疗＋养心生脉颗粒），每组 51 例，疗程均为 3 个月。观察两组临床疗效及用药安全性，比较中医证候评分、6 min 步行试验（6 minute walking test，6MWT）、明尼苏达州心功能不全生命质量量表（Minnesota living with heart failure questionnaire，MLHF-Q）评分、心排血量（cardiac output，CO）、左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、左室收缩末期内径（left ventricular end-systolic diameter，LVESD）、左室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic diameter，LVEDD）、心率变异性（heart rate variability，HRV）参数、血浆脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）、血清 S100A8/A9、NF-κB、RAGE 及 HMGB1 水平。**结果** 观察组总有效率高于对照组（94.12% *vs* 80.39%，$P < 0.05$）。观察组中医证候积分、MLHF-Q 评分低于对照组，6MWT 高于对照组（$P < 0.05$）。观察组 LVEF、CO 及 HRV 参数高于对照组，LVESD、LVEDD 及血浆 BNP 水平低于对照组（$P < 0.05$）。观察组血清 S100A8/A9、NF-κB、RAGE、HMGB1 水平低于对照组（$P < 0.05$）。两组不良反应发生率差异无统计学意义（7.84% *vs* 9.80%，$P > 0.05$）。**结论** 养心生脉颗粒对气虚血瘀型 IHF 疗效显著，能有效改善临床症状、心功能及生活质量，可在一定程度上延缓心室重构进程，改善血清 S100A8/A9、NF-κB、RAGE 及 HMGB1 水平。

关键词：养心生脉颗粒；气虚血瘀；缺血性心力衰竭；心功能；血清 S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物；核因子 -κB；晚期糖基化终末产物受体；高迁移率族蛋白 1
中图分类号：R256.2；R932；R541　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）06-0625-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.06.019

Effects of Yangxin Shengmai granules on cardiac function and serum S100 calcium-binding protein A8/A9 complex, nuclear factor-κB, advanced glycosylation end-product receptor and high mobility group protein-1 in patients with Qi-deficiency and blood-stasis with ischemic heart failure

PANG Guojuan, ZHANG Xin, ZHAI Hongli*
(*Department of Cardiology, Qingdao Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266034, Shandong Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the clinical effects of Yangxin Shengmai granules in the treatment of ischemic heart failure (IHF) caused by Qi deficiency and blood stasis , and its effect on cardiac function, serum S100 calcium-binding

收稿日期：2021-12-28；**修回日期：**2022-10-22
作者简介：逄国娟，初级护师，研究方向：心内科临床护理管理。
通信作者：翟红立，硕士，主治医师，研究方向：心内科疾病诊治。

protein A8/A9 complex(S100A8/A9), nuclear factor(NF)-κB, receptor of advanced glycation end-product(RAGE) and high mobility group protein(HMG)B1 levels. ***Methods*** A total of 102 patients with IHF admitted to the department of cardiology of our hospital from March 2017 to March 2019 were selected as the study objects and divided into control group(conventional western medicine treatment) and observation group (conventional western medicine treatment+ Yangxin Shengmai granules), with 51 cases in each group. The course of treatment was 3 months. Clinical efficacy and drug safety of the two groups were observed, and traditional Chinese medicine(TCM) syndrome score, 6 minute walking test(6MWT), Minnesota living with heart failure questionnaire(MLHF-Q) score, cardiac output(CO), left ventricular ejection fraction(LVEF), left ventricular end-systolic diameter(LVESD), left ventricular end-diastolic diameter(LVEDD), heart rate variability (HRV) parameters, plasma brain natriuretic peptide(BNP), serum S100A8/A9, NF-κB, RAGE and HMGB1 levels were compared between the two groups. ***Results*** The total effective rate of observation group was higher than that of control group(94.12% *vs* 80.39%, $P<0.05$). The TCM syndrome score and MLHF-Q score of the observation group were lower than those of the control group, and the 6MWT score was higher than that of the control group($P<0.05$). The LVEF, CO and HRV parameters of the observation group were higher than those of the control group, and the levels of LVESD, LVEDD and plasma BNP were lower than those of the control group($P<0.05$). Serum levels of S100A8/A9, NF-κB, RAGE and HMGB1 in observation group were lower than those in control group($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups(7.84% *vs* 9.80%, $P>0.05$). ***Conclusion*** Yangxin Shengmai granules has a significant effect on IHF of Qi deficiency and blood stasis, which can effectively improve clinical symptoms, cardiac function and quality of life, delay ventricular remodeling process to a certain extent, and improve serum levels of S100A8/A9, NF-κB, RAGE and HMGB1.

Key words: Yangxin Shengmai granule; Qi deficiency and blood stasis; ischemic heart failure; heart function; serum S100 calcium-binding protein A8/A9 complex; nuclear factor-κB; receptor for advanced glycosylation end products; high mobility group protein B1

缺血性心力衰竭（ischemic heart failure，IHF）是缺血性心肌病的终末阶段，多继发于冠状动脉粥样硬化性心脏病，主要因冠状动脉病变导致长期严重心肌缺氧、缺血，诱发局限性或弥漫性心肌纤维化及心功能持续减低，发展至终末阶段即可形成IHF[1]。目前已明确心室重构是IHF发生的基本机制，而神经内分泌系统是诱导心室重构的重要原因。IHF多病情严重且迁延难愈，临床治疗主要目的为改善心功能、延缓心室重构进程和改善生活质量。随着神经内分泌抑制药物的广泛应用，IHF预后获得了一定改善，但临床预后及生活质量改善情况仍不十分理想，且安全性有待进一步验证[2]。

中医学认为，气虚血瘀为IHF的主要病机，治疗宜取活血化瘀和益气通络之法，而中成药具有多靶点治疗、不良反应少小、用药便捷等优势，有利于临床推广。养心生脉颗粒具有益气养阴、活血祛瘀等功效，目前已被批准用于气虚阴亏血瘀所致心脑血管疾病的治疗[3]。现对气虚血瘀型IHF患者应用养心生脉颗粒联合西医治疗，观察其对临床症状、心功能及相关血液学因子水平的影响，旨在评价其治疗IHF的疗效及机制，为临床治疗提供参考，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择我院心内科自2017年3月至2019年3月收治的IHF患者102例为研究对象，研究设计获得医院伦理委员会审核批准［K2017-(伦)004-012］。

样本量根据总有效率，采用均数计算公式计算：$n=p_1\times(1-p_1)+p_2\times(1-p_2)/(p_2-p_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$，取$\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则$\mu_\alpha=1.96$，$\mu_\beta=1.28$[4]。预实验观察组总有效率94%，对照组总有效率为64%，$n=[(0.94\times0.13)+(0.64\times0.37)]\times$

$(1.96 + 1.28)^2/(0.94 - 0.64)^2$，计算出 $n = 42$，按照 1 ∶ 1 分组，两组最少 84 例，实际入组 102 例。

1.1.1 诊断标准

西医诊断标准：符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》[5] 中 IFH 诊断标准，包括具有劳力性呼吸困难、端坐呼吸困难、夜间阵发性呼吸困难、肺底湿罗音、心脏扩大、颈静脉怒张、肺部水肿、射血分数＜ 50% 等，伴或不伴活动后呼吸困难、夜间咳嗽、肝肿大、踝部水肿、心率＞ 120 次 /min 等。

中医诊断标准：符合《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》[6]、《中药新药临床研究指导原则》[7] 中相关诊断分型标准，辩证属气虚血瘀证。主证：心悸，气短或喘，胸闷或痛，乏力，面肢浮肿，胸胁作痛，形寒肢冷；次证：唇甲青紫，面色晦暗，咳嗽咳喘，尿少，颈部青筋暴露；舌脉：舌质紫暗或有瘀点、瘀斑，脉涩或结代。主证≥ 3 项、次证≥ 2 项又结合舌脉即可确诊。

1.1.2 排纳标准

纳入标准：①符合 IHF 及中医气虚血瘀证的诊断标准 [5—6]。②年龄 40 ～ 80 岁，性别不限。③美国纽约心脏病协会（New York Heart Association，NYHA）心功能分级Ⅱ～Ⅳ级。④左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）≤ 50%。⑤病程≥ 3 个月。⑥患者知情且签署知情同意书。

排除标准：①具有肺栓塞、恶性心律失常、心源性休克等。②急性心肌梗死后 HF 或急性 HF 者。③因心脏瓣膜病、心包疾病、心律失常、先天性心脏病及非心源性因素所致 HF 者。④合并造血系统、内分泌系统及肝、肺、肾等严重原发病或严重脏器功能不全者。⑤合并恶性肿瘤、严重感染者。⑥近 3 个月内具有急性冠脉综合征发作史者。⑦近 1 年内有大手术史者。⑧合并认知功能障碍等精神神经系统疾病者。⑨过敏性体质或已知对本研究用药过敏者。

1.2 方法

患者按随机数字表法分为观察组及对照组，每组 51 例。对照组遵从 IHF 相关临床诊疗指南进行标准治疗，即在调整生活方式、去除诱因及积极治疗合并症的基础上用药，包括：呋塞米片（20 mg/ 片，20161213，台山市新宁制药有限公司）一日 1 次口服，每次 1 片。盐酸贝那普利片（10 mg/ 片，20170119，福建汇天生物药业有限公司）一日 1 次口服，初始剂量每次 5 mg，酌情可增加剂量至 10 mg，如不耐受则改为缬沙坦胶囊（40 mg/ 粒，20161203，常州四药制药有限公司）一日 1 次口服，初始剂量每次 40 mg，酌情可增加至 80 mg。酒石酸美托洛尔（25 mg/ 片，20161119，珠海经济特区生物化学制药厂）一日 2 次口服，初始剂量每次 25 mg，并根据血压及心率调整至每次 50 mg。螺内酯片（20 mg/ 片，20170215，安徽国正药业股份有限公司）一日 1 次口服，初始剂量每次 10 mg，最大剂量为每日 20 mg。地高辛片（0.25 mg/ 片，20161103，赛诺菲制药有限公司）一日 2 次口服，每次 1 片。观察组在对照组基础上，加用养心生脉颗粒（14 g/ 袋，20170102，秦皇岛市山海关药业有限责任公司），温开水冲服，一日 3 次，每次 1 袋。两组疗程均为 3 个月。

1.3 观察指标

治疗前及治疗 3 个月后进行临床评价，主次观察指标如下。

主要疗效指标：疗效标准 [5—6]。显效：临床症状及体征基本消失，中医证候积分减分率≥ 70%，心功能分级改善至 1 级或改善 2 级以上；有效：临床症状及体征明显缓解，中医证候积分减分率 30% ～ 70%，心功能分级改善 1 级；无效：临床症状及体征、心功能分级无明显改善，中医证候积分减分率＜ 30% 甚至增加。

次要疗效指标：中医证候评分：参照《中药新药临床研究指导原则》[7] 对中医主次证进行半定量评分，主症按无、轻、中、重度以 0、2、4、6 分评价，次症按 0、1、2、3 分评价，舌脉按无或有以 0 或 1 分评价，各项得分之和即为总评分，得分越高表示症状越重。

心功能指标：6 min 步行试验（6 minute walking test，6MWT）测定 6 min 内最大步行距离。采用彩色多普勒超声仪测定心排血量（cardiac output，CO）、左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、左室收缩末期内径（left ventricular end-systolic diameter，LVESD）、左室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic diameter，LVEDD）。

心率变异性（heart rate variability，HRV）参数检测：采用动态心电图仪进行 24 h 连续心电监测，由计算机分析系统完成 HRV 时域分析，监测指标包括窦性心搏 RR 间期标准差（standard diviation of normal-to-normal intervals，SDNN）、每 5 min 时段平均 RR 间期平均值标准差（standard deviation of the average normal-to-normal in all 5 min of the entire recording，SDANN）、相邻正常心动周期差值均方根（root mean square of successive differences，RMSSD）及相邻正常 R-R 间期差值＞ 50 ms 心搏数占分析心搏数总数百分比（percent of normal-to-normal intervals that differ by more than 50 milliseconds，PNN50）。

生活质量：采用明尼苏达州心功能不全生命质量量表（Minnesota living with heart failure questionnaire，MLHF-Q）评分评价生活质量，包括疾病症状、体力限制、心理情绪、社会关系 4 个维度共 21 个条目，单项按 0 ～ 5 分计，总分 0 ～ 105 分，得分越高表示生活质量越差。

实验室指标：晨取空腹静脉血 5 ml，采用自动生化分析仪检测血浆脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）水平，采用酶联免疫吸附法测定血清 S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物（serum S100 calcium-binding protein A8/A9 complex，S100A8/A9）、核因子（nuclear factor，NF）-κB、晚期糖基化终末产物受体（advanced glycation end product receptor，RAGE）及高迁移率族蛋白（high-mobility group protein，HMG）B1 水平。

1.4 安全性评价

治疗前后常规监测肝肾功能、血常规、尿常规变化，观察不良事件发生情况，评价用药安全性。

1.5 统计学分析

以 SPSS24.0 软件包处理数据，符合正态分布计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，本研究数据经检验都符合正态分布，治疗前后组内比较经配对样本 t 检验，组间比较经独立样本 t 检验；计数资料以 n（%）表示，比较经 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

观察组中男 40 例，女 11 例，年龄（66.91±6.12）岁，体质量指数（body mass index，BMI）（24.32±3.41）kg/m^2，病程（7.12±2.33）年，NYHA 分级 13 例Ⅱ级，26 例Ⅲ级，12 例Ⅳ级，13 例糖尿病（diabetes mellitus，DM），16 例高血压，11 例高脂血症。

对照组男 37 例，女 14 例，年龄（67.43±6.55）岁，BMI（24.17±3.23）kg/m^2，病程（6.77±2.18）年，NYHA 分级 15 例Ⅱ级，25 例Ⅲ级，11 例Ⅳ级，10 例 DM，19 例高血压，12 例高脂血症。

研究过程中无脱落病例，两组患者性别、年龄、BMI、病程、心功能分级及合并症等基线资料比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。

2.2 临床疗效比较

治疗后，观察组显效 22 例（43.14%），有效 26 例（50.98%），无效 3 例（5.88%），总有效 48 例（94.12%）；对照组显效 17 例（33.33%），有效 24 例（47.06%），无效 10 例（19.61%），总有效 41 例（80.39%），观察组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2 = 13.492$，$P < 0.05$）。

2.3 中医证候积分、6MWT、MLHF-Q 评分比较

治疗前，两组中医证候积分、6MWT、MLHF-Q 评分差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组中医证候积分、MLHF-Q 评分较治疗前均降低，且观察组低于对照组（$P < 0.05$）；两组 6MWT 较治疗前均升高，且观察组高于对照组（$P < 0.05$），见表 2。

2.4 心功能指标比较

治疗前，两组 LVEF、CO、LVESD、LVEDD 及 BNP 水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗

表 2 两组治疗前后中医证候积分、6MWT 及 MLHF-Q 评分比较

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores, 6MWT and MLHF-Q scores before and after treatment between the two groups

组别	时间	中医证候积分/分	6MWT/m	MLHF-Q评分/分
观察组（n=51）	治疗前	32.74±3.85	368.21±20.34	67.01±5.44
	治疗后	9.96±1.94*#	464.59±38.72*#	40.02±3.71*#
对照组（n=51）	治疗前	30.79±3.55	371.19±22.65	66.96±5.12
	治疗后	13.36±2.47*	418.95±27.86*	46.13±4.57*

注：较治疗前，*P < 0.05；较对照组，#P < 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P<0.05; *vs* the control group, #P<0.05.

后，观察组 LVEF、CO 均较治疗前升高（P < 0.05），LVESD、LVEDD 及 BNP 水平均较治疗前降低（P < 0.05），组间差异有统计学意义（P < 0.05），见表 3。

2.5 HRV 参数比较

治疗前，两组 SDNN、SDANN、RMSSD 及 PNN50 比较差异无统计学意义（P > 0.05）；治疗后，两组 HRV 参数均改善，且观察组优于对照组（P < 0.05），见表 4。

2.6 血清炎症因子水平比较

治疗前，两组血清 S100A8/A9、NF-κB、RAGE 及 HMGB1 水平差异无统计学意义（P > 0.05）；治疗后，两组血清炎症因子水平较治疗前均降低，且观察组低于对照组（P < 0.05），见表 5。

2.7 不良反应比较

观察组轻度胃肠道反应 2 例（3.92%），轻度头痛

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别		年龄/岁	BMI/kg·m^{-2}	病程/年	NYHA分级			合并症		
	男	女				Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	DM	高血压	高脂血症
观察组（n=51）	40（78.43）	11（21.57）	66.91±6.12	24.32±3.41	7.12±2.33	13（25.49）	26（50.98）	12（23.53）	13（25.49）	16（31.37）	11（21.57）
对照组（n=51）	37（72.55）	14（27.45）	67.43±6.55	24.17±3.23	6.77±2.18	15（29.41）	25（49.02）	11（21.57）	10（19.61）	19（37.25）	12（23.53）
χ^2/t值	0.477		0.414	0.228	0.783	0.206			0.680		
P值	0.490		0.680	0.820	0.435	0.902			0.712		

表 3 两组治疗前后心功能指标比较

Table 3 Comparison of cardiac function indexes between the two groups before and after treatment

组别	时间	LVEF/%	CO/L·min^{-1}	LVESD/mm	LVEDD/mm	BNP/pg·ml^{-1}
观察组（n=51）	治疗前	38.69±6.41	3.32±1.36	49.19±7.12	62.36±10.21	1 032.25±202.47
	治疗后	53.01±7.62*#	5.31±1.84*#	45.21±4.63*#	52.14±3.88*#	336.74±98.19*#
对照组（n=51）	治疗前	39.27±6.15	3.36±1.39	48.62±7.03	61.09±9.98	1 027.94±196.85
	治疗后	45.96±6.84*	4.27±1.55*	47.31±6.85*	56.71±4.96*	429.78±126.71*

注：较治疗前，*P < 0.05；较对照组，#P < 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P < 0.05; *vs* the control group, #P < 0.05.

表 4 两组治疗前后 HRV 参数比较

Table 4 Comparison of HRV parameters before and after treatment between the two groups

组别	时间	SDNN/ms	SDANN/ms	RMSSD/ms	PNN50/%
观察组（n=51）	治疗前	78.64±10.21	77.03±9.41	17.96±3.43	3.01±0.46
	治疗后	98.14±15.65*#	87.94±11.64*#	24.26±5.22*#	4.26±0.61*#
对照组（n=51）	治疗前	80.01±11.06	78.85±10.23	18.21±3.65	3.07±0.50
	治疗后	92.36±12.17*	82.54±10.69*	21.29±4.83*	3.55±0.54*

注：较治疗前，*P < 0.05；较对照组，#P < 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P < 0.05; *vs* the control group, #P < 0.05.

表 5 两组治疗前后血清炎症因子水平比较

Table 5 Comparison of serum inflammatory factors before and after treatment between the two groups

组别	时间	S100A8/A9/μg·L^{-1}	NF-κB/ng·L^{-1}	RAGE/ng·ml^{-1}	HMGB1/ng·ml^{-1}
观察组（n=51）	治疗前	156.41±22.76	78.65±11.82	7.85±2.43	20.23±5.44
	治疗后	65.43±10.21*#	53.01±6.74*#	5.02±1.17*#	8.12±1.36*#
对照组（n=51）	治疗前	154.09±21.38	76.95±11.43	7.69±2.38	19.17±5.26
	治疗后	85.97±16.44*	61.14±8.26*	6.65±2.01*	13.35±2.74*

注：较治疗前，*P < 0.05；较对照组，#P < 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P<0.05; *vs* the control group, #P<0.05.

2 例（3.92%），总发生不良反应 4 例（7.84%）；对照组胃肠道反应 2 例（3.92%），失眠 1 例（1.96%），头痛 1 例（1.96%），心律失常 1 例（1.96%），总发生不良反应 5 例（9.80%）。组间不良反应发生率比较差异无统计学意义（χ^2 = 0.122，P = 0.727）。对照组心律失常经对症用药控制，其余不良反应均未经特殊处理自行缓解。

3 讨论

IHF 属中医“喘证”“心悸”“胸痹”“水肿”等范畴，多因心病迁延不愈而致心气阳虚、瘀血内停、气滞血瘀、心脉不畅，属本虚标实、虚实夹杂之证，气虚血瘀贯穿疾病始末，气虚为本，血瘀为标，并可兼有痰饮水湿等[8]。根据中医“治病必求其本”的原则，认为治疗本病当首选补气、活血、化瘀、通脉之法。

养心生脉颗粒是以中医经典方剂生脉散为基础化裁，并以现代医学技术制成的一种中药颗粒制剂，主要成分为人参、麦冬、丹参及五味子等。其中，人参大补元气，丹参活血化瘀，能增加心排出量、增强心肌收缩力、改善心肌微循环，还可抑制脂质过氧化反应、调节神经内分泌、抗血栓形成，从而保护心肌细胞[9]；五味子滋阴敛肺、益气养阴、活血通络，可增强心肌收缩力、增强免疫、抗菌；麦冬可降低心肌耗氧量、降低心脏负荷、增加心排血量[10]；龙眼肉益气补血，木香行气止痛，郁金活血止痛、行气解郁，能扩张血管、增强心肌收缩能力、增加冠脉血流量、免疫调节、抗菌、抗氧化等而保护心肌[11]。由此可见，养心生脉颗粒可发挥活血祛瘀、益气养阴、利水消肿等多重功效，并可通过扩张冠脉、增加冠脉血流量、改善微循环、保护心肌等多种药理作用缓解心肌缺血所致的临床症状，符合 IHF 治疗原则。

本研究结果显示，观察组气虚血瘀症状评分、MLHF-Q 评分较对照组降低，6MWT 较对照组提高，且观察组总有效率高于对照组，两组不良反应较少，提示养心生脉颗粒辅助治疗 IHF 能进一步改善患者临床症状、运动耐力及生活质量，提高疗效。同时，观察组 LVEF、CO 较对照组提高，LVESD、LVEDD 较对照组降低，提示养心生脉颗粒辅助治疗 IHF 具有一定改善心输出量、逆转或抑制心室重构进程作用，这对 IHF 远期预后改善具有积极意义。BNP 是典型的神经内分泌细胞因子，其水平与心功能分级及疾病程度密切相关，对心血管事件发生风险或死亡风险具有一定预测价值[12]。本研究中，两组治疗前血清 BNP 均处于较高水平，治疗后均下降，且观察组低于对照组，这与观察组治疗后 LVEF、CO 升高及 LVESD、LVEDD 下降更明显具有一致性，表明养心生脉颗粒可能调节神经内分泌、抑制或延缓 IHF 患者的心室重构。HRV 是无创性评价自主神经系统对心脏功能的调控作用的敏感指标，对 IHF 程度及临床预后具有良好的预测价值[13]。本研究中，患者治疗前 HRV 参数水平均较低，治疗后两组均升高，且观察组高于对照组，进一步证实养心生脉颗粒联合西医治疗 IHF 可能起到疗效协同作用，实现对 IHF 多环节、多途径及多靶点治疗，改善心功能并抑制或延缓其心肌重塑。

免疫炎症反应在心肌纤维化及心室重构发生发展过程中具有重要作用。研究显示，IHF 患者心肌局部及外周血中存在明显多种炎症因子高表达，且与临床预后密切相关[14—15]。S100A8/A9 是一种 S100A8 与 S100A9 的异二聚体式炎症因子，参与动脉粥样硬化、心肌炎症及心室重构等过程[16]。RAGE 是一种细胞表面多配体信号转导受体，能与其配体 HMGB1 结合而诱导钙代谢异常、血管异常收缩、心肌细胞凋亡、心肌纤维化等，损害心血管系统[17]。S100A8/A9 可结合 RAGE 诱导急慢性炎症发生发展，而慢性缺氧及炎症反应可激活 NF-κB 等转录因子的表达，从而促进下游炎症细胞因子表达，介导氧化应激、慢性炎症及血管内皮损伤等[18]，而这些病理生理改变均将增加 IHF 心肌凋亡、心室重塑进展及病死风险。本研究中，患者治疗前血清 S100A8/A9、NF-κB、RAGE、HMGB1 水平均处于高表达状态，治疗后两组均有明显下降，而观察组低于对照组，提示养心生脉颗粒联合西医治疗 IHF 可通过抑制血清中 S100A8/A9、NF-κB、RAGE 及 HMGB1 表达起到心肌保护作用，但具体作用机制目前尚待进一步研究。

4 结论

养心生脉颗粒联合西医治疗 IHF 能改善患者临床症状、HRV 参数及心功能，延缓甚至抑制心室重构进程，提高近期预后并改善运动耐力及生活质量，抑制交感神经活性和下调血清中的 S100A8/A9、NF-κB、RAGE、HMGB1 表达水平。然而本研究样本较小、疗程尚短且未能对患者进行长期随访，加之 IHF 中医证型复杂，其远期预后及作用机制仍待大样本、多中心、长程随访研究深入探讨。

参考文献：

[1] 王洁, 蒋捷, 褚松筠,等. 慢性缺血性心力衰竭患者指南指导下的用药现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(24): 3183-3186.

[2] 朱敏, 李思宁. 中医药治疗慢性心力衰竭的研究进展[J]. 中成药, 2018, 40(8): 1804-1807.

[3] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. 中国临床康复, 2003, 7(10): 1569-1571.

[4] 刘金万, 宫玉霞, 王寅飞, 等. 养心生脉颗粒联合非洛地平治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(1): 50-54.

[5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.

[6] 毛静远, 朱明军. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1258-1260.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.

[8] 陈佳斌, 秦佳枫, 赵钢. 慢性心力衰竭的中西医发病机制及其治疗进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 378-380.

[9] 王倩文. 养心生脉颗粒治疗气阴两虚型室性早搏的临床疗效观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.

[10] 殷昆昆, 勾向博, 万梅绪, 等. 生脉方治疗心力衰竭的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1501-1505.

[11] 吕运权, 张恒. 川芎和郁金防治冠心病的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(7): 1011-1013.

[12] 陈爱华, 章宏祥. 血浆脑钠肽对左室射血分数保留的慢性心力衰竭患者预后的预测价值[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(4): 410-414.

[13] 许波, 蒲世军, 蒲国俭, 等. 左心室射血分数保留的老年心力衰竭病人心率变异性与血浆氨基末端脑钠肽前体的相关性分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(2): 327-330.

[14] 吴琼, 杨爱玲, 周端, 等. 扩张型心肌病左室逆重构的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(6): 885-889.

[15] 范彩逢, 王振华, 张守彦, 等. 重症心力衰竭患者血清Adropin和炎性趋化因子水平变化及其与左心室重构和预后的关系[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(4): 530-533.

[16] 张国良. 不稳定型心绞痛血运重建患者的S100A8/A9表达水平及对病情转归的影响[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(30): 55.

[17] Wang X, Xu T, Mungun D, *et al*. The relationship between plasma soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease[J]. Dis Markers, 2019, 2019: 4528382.

[18] Crowe L, Mclean M, Kitson SM, *et al*. S100A8&S100A9: alarmin mediated inflammation in tendinopathy[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1463.

（编辑：虞　瑛）